

Federal Republic of Germany

German Patent Office

OFFENLEGUNGSSCHRIFT

DE 32 16 869 A1

File No.: P 32 16 869.1
Filing Date: 5-3-82
Offenlegungs Date: 11-3-83

Int. Cl.: ³
A 61 K 45/06
A 61 K 31/48
A 61 K 31/495
A 61 K 31/445
A 61 K 31/40
A 61 K 31/54
A 61 K 31/38
A 61 K 31/165

Applicant:

Schering AG, 1000 Berlin and 4709
Bergkamen, DE

Inventor:

Dr. G. Birkmayer, 8000 Munich, DE, Dr.
R. Horowski, 1000 Berlin, DE

SYNERGISTIC COMBINATION WITH CYTOSTATIC ACTIVITY

A synergistic combination with cytostatic activity, consisting of an ergot alkaloid, such as lisuride, with an affinity for monoamine receptors and a dopamine antagonist such as sulpiride or domperidone.

SYNERGISTIC COMBINATION WITH CYTOSTATIC ACTIVITY

The invention relates to the object of the claims.

It has long been known that ergot alkaloids are pharmacologically active as dopamine agonists. Therapeutic uses of some representatives have become known recently. For example, bromocriptin (German Auslegeschrift 1 926 045) is used in therapy as a lactation inhibitor. Lisuride hydrogen maleate (US patent 3,681,497) is known for the relief of migraine. Trans-dihydrolisuride (German Auslegeschrift 2,238,540) is pharmacologically active, for example, as a nidation inhibitor.

Moreover, dopamine antagonists, which belong, for example, to the group of butyrophenones, such as domperidone and haloperidol, of phenothiazines, such as chlorpromazine, of thioxanthenes, such as chlorprothixene and of the so-called atypical neuroleptic drugs, such as metoclopramide and sulpiride, have been known for some time. These active ingredients are used partly as psychopharmaceutical drugs and partly as gastrointestinal drugs in medicine.

It has been now been found that dopamine antagonists and dopamine agonists represent a synergistic combination for inhibiting the growth and proliferation of malignant cell systems. For this purpose, the following investigations were conducted.

Human leukemia cells, lung carcinoma and breast cancer cells were cultured *in vitro* with a culture medium (minimum essential medium with 10% fetal calf serum), to which were added lisuride alone, domperidone alone, sulpiride alone and combinations of lisuride and domperidone or sulpiride in various amounts. The growth kinetics, that is, the proliferation rate per unit time were ascertained by determining the cell count after 48, 72, 96 and 144 hours and compared with that of

cells, which had been cultured in a lisuride-free medium. The culture medium for the investigation was replaced every second day by fresh medium and active ingredient.

An inhibition of cell proliferation was observed, which clearly show the synergistic effect of the dopamine antagonist.

Time (hours)	Lisuride 20 µg/mL	Sulpiride 20 µg/mL	Lisuride + Sulpiride
72	27.0	5.3	71.5
144	23.8	5.2	75.5
		Domperidone 0.2 µg/mL	Lisuride + Domperidone
72	21.2	4.9	39.0
144	33.5	1.9	42.1

The numbers in the Table give the inhibition in percent, relative to a control containing no active ingredient.

All ergot alkaloids are suitable as dopamine agonists, for example, lisuride hydrogen maleate, 1,1-diethyl-3-(6-methyl-8β-ergolinyl)-urea, 1,1-diethyl-3-(2-bromo-6-methyl-8β-ergolinyl)-urea, 1,1-diethyl-3-(2-bromo-6-methyl-9,10-didehydro-8β-ergolinyl)-urea, 1,1-diethyl-3-(9,10-didehydro-6-n-propyl-8β-ergolinyl)-urea, 1,1-diethyl-3-(6-n-propyl-8β-ergolinyl)-urea, pergolide, lergotril, bromocriptin and ergotamine.

The ergot alkaloids, used pursuant to the invention, can be used in the form of the free base or in the form of their addition salts. Such addition salts are derived, preferably from physiologically tolerated acids, such as tartaric acid, maleic acid, methanesulfonic acid, phosphoric acid and hydrochloric acid.

As dopamine antagonists, butyrophenones such as domperidone and haloperidol, phenothiazines, such as chlorpromazine, thioxanthenes, such as chlorprothixene, and the so-called atypical neuroleptic drugs, such as metoclopramide and sulpiride, are suitable. Sulpiride and domperidone are preferred.

It was entirely surprising that the combination of a dopamine agonist with a dopamine antagonist inhibits the growth and proliferation of malignant cells, such as those of human leukemia, lung carcinoma and breast cancer. Such a combination of an agonist and an antagonist almost always seems meaningless, unless an overdosage of an agonist is to be treated.

The inventive combination is thus suitable for the treatment of leukemia and all solid human tumors. In particular, however, it is suitable for the treatment of leukemias and related carcinomas, such as neuroblastomas, thyroid carcinomas and adrenocortico carcinomas and of bronchial, lung and breast carcinomas.

The inventive combination has the advantage over known cytostatic drugs, such as endoxan and methotrexate, which have a growth-inhibiting effect on all dividing cells, that there are no serious side effects, which occur with the latter, such as disorders in formation of blood and in the gastrointestinal tract, loss of hair and spermiogenesis disorders, etc.

This is confirmed by the absence of growth-inhibiting effects on cultures of normal, non-tumoral cells and also by the fact that none of these effects are observed when long-term tolerance tests and carcinogenicity tests are carried out on animals and when broad clinical tests are carried out on man with the components of the combination given above.

Because of the absence of these side effects, the inventive combination can also be used for treatments, which extend far beyond the usually employed three months and likewise for patients, who do not tolerate the side effects of known cytostatic drugs, such as lowered resistance, anemia, tendency to bleed, etc.

The use of a dopamine antagonist in combination with an ergot alkaloid has the further advantage that nausea and vomiting are prevented as a possible consequence of a side effect of ergot alkaloids.

Moreover, the combination has the further advantage that undesirable side effects of dopamine agonist can be decreased by a lesser dosage or that the dose of the dopamine agonist can be increased more rapidly without prohibitive side effects.

A potentiation of the effect is also possible, that is, a dopamine agonist, which by itself has only a weak activity and correspondingly slight side effects, becomes active in the desired manner by the combination with a dopamine antagonist.

The active ingredients of the combination are administered in the form of conventional pharmaceutical preparations. For example, the pharmaceutical preparation can be used in the form of tablets, powders, granulates, capsules, syrups and elixirs for oral administration as well as in the form of solutions, suspensions, dispersions and emulsions for parenteral administration, for example, of a sterile, injectable aqueous solution. The preparations, suitable for oral administration, may contain the conventional carriers and inactive ingredients. The active ingredients may also be microencapsulated, for example, for sustained release formulations. The agonistic and antagonistic components of the inventive combination may be administered individually or jointly.

Of course, the amount of inventive combination, to be administered daily, depends on the nature of the case to be treated.

When used in human medicine, the amount to be administered orally is 0.01 to 50 mg/day and preferably 0.5 to 10 mg/day. For parenteral administration, for example, for long-term treatment, the daily dose is 0.15 to 1.5 mg. The proportion of dopamine agonist can be varied between 10 and 90% by weight.

Typical amounts for the proportion of dopamine antagonist are, for example, 5 - 100 mg (p.o./i.v.) in the case of sulpiride, 5 - 50 mg (p.o./i.v.) in the case of domperidone, 1 - 10 mg (p.o./iv.) in the case of haloperidol, 25 - 200 mg (p.o.) in the case of chlorpromazine, 25 - 100 mg (p.o.) in the case of chlorprothixene and 10 - 50 mg (p.o./i.v.) in the case of metoclopramide.

The individual dosage forms contain 0.01 to 50 mg of the combination per dosage unit.

From the point of view of production and an advantageous method of administration, injection preparations are preferred in the form of ampuls or solid preparations, particularly in the form of capsules and tablets.

The following examples serve to explain the invention further.

Example 1

The ampuls, suitable for parenteral administration, are produced by known methods. For this purpose, lisuride hydrogen maleate (0.55 mg) and sulpiride (0.5 mg) are dissolved in water p.i., diluted to 1 mL and sterilized.

Example 2

The tablets, which are suitable for oral administration and contain the components described below, are produced by known means.

<u>Components</u>	<u>Weight</u>
1.1 diethyl-3-(6-methyl-8 β -ergolinyl)-urea dihydrogen phosphate	1.00 mg
domperidone	0.20 mg
lactose	97.85 mg
corn starch	14.00 mg
polyvinyl pyrrolidone	5.00 mg
magnesium stearate	0.70 mg
talcum	<u>1.25 mg</u>
	120.00 mg

Example 3

The capsules, which are suitable for parenteral administration and contain the following components, are produced by known means.

<u>Components</u>	<u>Weight</u>
bromocriptin methanesulfonate	3.00 mg
metoclopramide	10.00 mg
lactose	95.00 mg
corn starch	20.00 mg
talcum	4.50 mg
aerosil	1.00 mg
magnesium stearate	<u>1.50 mg</u>
	135.00 mg

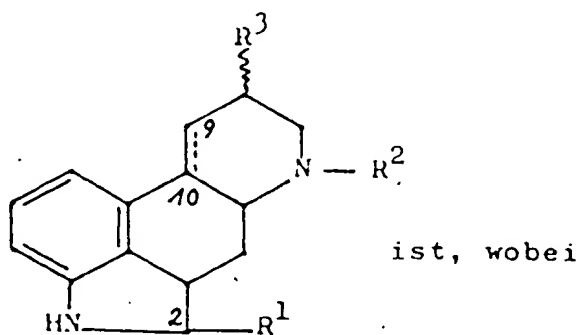
Example 4

As in Example 2, tablets of the following composition are prepared:

<u>Components</u>	<u>Weight</u>
1.1 diethyl-3-(6-methyl-9-10-didehydro- 8 β -ergolinyl)-urea dihydrogen phosphate	5.00 mg
sulpiride	5.00 mg
lactose	99.05 mg
corn starch	19.00 mg
polyvinyl pyrrolidone	5.00 mg
magnesium stearate	0.70 mg
talcum	<u>1.25 mg</u>
	135.00 mg

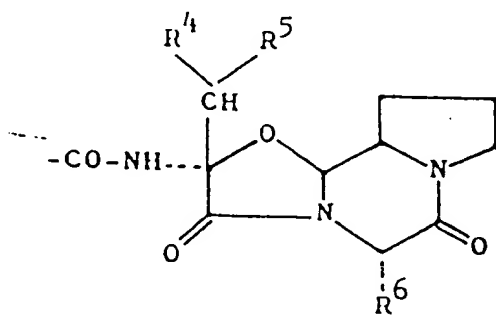
Claims

1. A synergistic combination with cytostatic activity consisting of an ergot alkaloid with an affinity for monoamine receptors and a dopamine antagonist.
2. The synergistic combination of claim 1, characterized in that the ergot alkaloid is an ergoline derivative of the general formula



wherein

- R^1 is hydrogen, chlorine, bromine or iodine,
 R^2 is hydrogen or a C_1 to C_6 alkyl group,
 R^3 is $-CH_2-CN$, $-CH_2-S-CH_3$, $-NH-SO_2-NR'R''$, $-NH-CS-NR'R''$ or $-NH-CO-N'R''$ ($R', R'' = H, C_{1-6}$ alkyl)



- (R^4, R^5 is hydrogen or methyl and
 R^6 is phenylmethyl, isobutyl or isopropyl)

and

C₉ --- C₁₀ is a carbon-carbon single or double bond and the dopamine antagonist belongs to the group comprising butyrophenones, phenothiazines, thioxanthenes and the atypical neuroleptic drugs.

3. The synergistic combination of claims 1 and 2, characterized in that the ergot alkaloid is lisuride and the dopamine antagonist, sulpiride.
4. The synergistic combination of claims 1 and 2, characterized in that the ratio of ergot alkaloid to dopamine antagonist is 1 : 10 to 10 : 1.
5. The synergistic combination of claim 4, characterized in that the ratio is approximately 1 : 1.
6. The synergistic combination of claims 3 and 5, characterized in that lisuride and sulpiride are each contained in the combination in the amount of 5 mg.

① BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

① Offenlegungsschrift
① DE 32 16 869 A 1

② Aktenzeichen: P 32 16 869.1
② Anmeldetag: 3. 5. 82
④ Offenlegungstag: 3. 11. 83

⑤ Int. Cl. 3.

A 61 K 45/06

A 61 K 31/48
A 61 K 31/495
A 61 K 31/445
A 61 K 31/40
A 61 K 31/54
A 61 K 31/38
A 61 K 31/165

DE 32 16 869 A 1

① Anmelder
Schering AG, 1000 Berlin und 4709 Bergkamen, DE

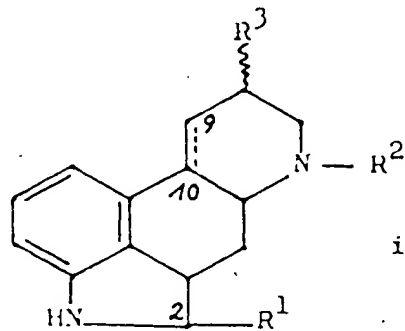
② Erfinder:
Birkmayer, Georg, Dr., 8000 München, DE; Horowski,
Reinhard, Dr., 1000 Berlin, DE

③ Synergistische Kombination mit zytostatischer Wirkung

Synergistische Kombination mit zytostatischer Wirkung,
bestehend aus einem Ergot-Alkaloid wie Lisurid mit einer
Affinität zu Monoamin-Rezeptoren und einem Dopamin-Anta-
gonist wie Sulpirid oder Domperidon. (32 16 869)

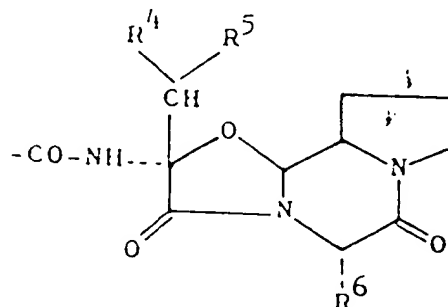
Patentansprüche

- 5 Synergistische Kombination mit zytostatischer Wirkung bestehend aus einem Ergot-Alkaloid mit einer Affinität zu Monoamin-Receptoren und einem Dopamin-Antagonist.
2. Synergistische Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Ergot-Alkaloid ein Ergolin-Derivat der allgemeinen Formel



ist, wobei

- 10 R^1 Wasserstoff, Chlor, Brom und Jod,
- R^2 Wasserstoff und C_{1-6} -Alkyl,
- R^3 $-CH_2-CN$, $-CH_2-S-CH_3$, $-NH-SO_2NR'R''$, $-NH-CS-NR'R''$ und $-NH-CO-NR'R''$ ($R', R'' = H, C_{1-6}$ -Alkyl),



(R⁴, R⁵ = Wasserstoff und Methyl und
R⁶ Phenylmethyl, Isobutyl und Isopropyl)

und

5 C₉==C₁₀ eine CC-Einfach- oder -Doppelbindung
darstellen, und der Dopamin-Antagonist zur
Gruppe der Butyrophenone, Phenothiazine, Thio-
xantene und der atypischen Neuroleptika gehört.

- 10 3. Synergistische Kombination nach Anspruch 1 und 2,
dadurch gekennzeichnet, daß das Ergot-Alkaloid
Lisurid und der Dopamin-Antagonist Sulpirid ist.
4. Synergistische Kombination nach Anspruch 1 und 2,
dadurch gekennzeichnet, daß das Ergot-Alkaloid
und der Dopamin-Antagonist im Verhältnis von
1:10 bis 10:1 stehen.
- 15 5. Synergistische Kombination nach Anspruch 4, da-
durch gekennzeichnet, daß das Verhältnis ca.
1:1 ist.
- 20 6. Synergistische Kombination nach Anspruch 3 und 5,
dadurch gekennzeichnet, daß Lisurid und Sulpirid
in einer Menge von jeweils 5 mg in der Kombination
enthalten sind.

Synergistische Kombination mit
zytostatischer Wirkung

Die Erfindung betrifft den Gegenstand der Patentansprüche.

Es ist seit langem bekannt, daß Ergot-Alkaloide als Dopamin-Agonisten pharmakologisch wirksam sind. In neuerer Zeit sind therapeutische Anwendungen einiger Vertreter bekannt geworden. Zum Beispiel wird das Bromocriptin (DE AS 1 926 045) als Laktationshemmer in Therapie angewendet. Lisuridhydrogenmaleat (US PS 3,681,497) ist als Migränemittel bekannt. Transdihydro-Lisurid (DE AS 2.238.540) wirkt pharmakologisch z.B. als Nidationshemmer.

Des weiteren sind seit längerer Zeit Dopamin-Antagonisten bekannt, die z.B. zur Gruppe der Butyrophenone wie Domperidon und Haloperidol, Phenothiazine wie Chlorpromazin, Thioxanthene wie Chlorprothixen und der sogenannten atypischen Neuroleptika wie Metoclopramid und Sulpirid gehören. Diese Wirkstoffe werden zum Teil als Psychopharmaca oder als Magen-Darm-Mittel in der Medizin angewendet.

Es wurde nun gefunden, daß Dopamin-Antagonisten und Dopamin-Agonisten eine synergistische Kombination zur Hemmung des Wachstums und der Proliferation von malignen Zellsystemen darstellen.

Hierzu wurden folgende Untersuchungen angestellt:

Menschliche Leukämiezellen, Lungenkarzinom- und Mammakarzinomzellen wurden in vitro mit einem Kulturmedium (minimal essentielles Medium mit 10 % fötalem Kälberserum) gezüchtet, dem Lisurid allein, Domperidon allein,

- 5 -

- Sulpirid allein und Kombinationen von Lisurid und Domperidon bzw. Sulpirid in verschiedenen Mengen zugesetzt wurden. Die Wachstumskinetik, d.h. die Vermehrungsrate pro Zeiteinheit, wurde durch Bestimmung der Zellzahl nach 48, 72, 96 und 144 Stunden ermittelt und mit der von Zellen verglichen, die in Lisurid-freiem Medium kultiviert worden waren. Jeden zweiten Tag wurde das Kulturmedium des Untersuchungsansatzes durch frisches Medium und Wirkstoff ersetzt.
- Es wurde eine Hemmung der Zellvermehrung beobachtet, die deutlich den synergistischen Einfluß des Dopamin-Antagonisten zeigt.

Zeit [Std]	Lisurid 20 µg/ml	Sulpirid 20 µg/ml	Lisurid +
			Sulpirid
15	72	27,0	5,3
	144	23,8	5,2
20	72	21,2	4,9
	144	33,5	1,9

Die Zahlen in der Tabelle geben die Hemmung in % an, bezogen auf eine wirkstofffreie Kontrolle.

Als Dopamin-Agonisten sind an sich alle Ergotalkaloide geeignet. Beispielsweise genannt seien Lisuridhydrogenmaleat, 1.1-Diethyl-3-(6-methyl-8 β -ergolinyI)-harnstoff, 1.1-Diethyl-3-(2-brom-6-methyl-8 β -ergolinyI)-harnstoff, 5 1.1-Diethyl-3-(2-brom-6-methyl-9.10-didehydro-8 β -ergolinyI)-harnstoff, 1.1-Diethyl-3-(9.10-didehydro-6-n-propyl-8 β -ergolinyI)-harnstoff, 1.1-Diethyl-3-(6-n-propyl-8 β -ergolinyI)-harnstoff, Pergolid, Lergotril, Bromocriptin und Ergotamin.

- 10 Die erfindungsgemäß verwendeten Ergotalkaloide können in Form der freien Base oder in Form ihrer Additionssalze verwendet werden. Solche Additionssalze leiten sich vorzugsweise von physiologisch verträglichen Säuren, wie z.B. der Wein-, Malein-, Methansulfon-, Phosphor- und Salzsäure ab.

Als Dopamin-Antagonisten sind an sich Butyrophenone wie Domperidon und Haloperidol, Phenothiazine wie Chlorpromazin, Thioxanthene wie Chlorprothixen und die sogenannten atypischen Neuroleptika wie Metoclopramid und Sulpirid geeignet. Bevorzugt ist Sulpirid und Domperidon.

Es war durchaus überraschend, daß die Kombination eines Dopamin-Agonisten mit einem Dopamin-Antagonisten das Wachstum und die Vermehrung von malignen Zellen, wie 20 die von menschlicher Leukämie, Lungenkarzinom und Mammakarzinom, hemmen. Eine solche Kombination von einem Agonisten und einem Antagonisten erscheint fast immer sinnlos, es sei denn, daß man damit die Überdosierung eines Agonisten behandeln will.

Die erfindungsgemäße Kombination ist somit zur Behandlung von Leukämie und allen soliden menschlichen Tumoren geeignet. Insbesondere ist sie jedoch zur Behandlung von Leukämien und miteinander verwandten Karzinomen wie Neuroblastomen, Schilddrüsen- und Nebennierenkarzinomen und von Bronchial-, Lungen- und Mammakarzinomen geeignet.

Die erfindungsgemäße Kombination hat den Vorteil gegenüber bekannten Zytostatica, wie Endoxan oder Methotrexat, die auf alle sich teilenden Zellen wachstumshemmend wirken, daß die bei diesen auftretenden erheblichen Nebenwirkungen, wie Störungen der Blutbildung, im Magen-Darm-Trakt, Haarausfall, der Spermiogenese etc., entfallen.

Dieses wird durch die fehlende wachstumshemmende Wirkung auf normale, nicht-tumorale Zellen in Kultur bestätigt und ebenso dadurch, daß sich bei der Durchführung von Langzeitverträglichkeits- und Karzinogenitätsprüfungen am Tier und auch bei der breiten klinischen Untersuchung am Menschen für die oben angegebenen Komponenten der Kombination keine dieser Wirkungen zeigten.

Die erfindungsgemäße Kombination kann somit aufgrund dieser fehlenden Nebenwirkungen auch für Therapien eingesetzt werden, die weit über die üblicherweise angewendeten 3 Monate hinausreichen und ebenso bei Patienten, bei welchen die bekannten Zytostatika-Nebenwirkungen wie Abwehrschwäche, Anämie, Blutungsneigung etc. nicht toleriert werden können.

- 8.

Die Verwendung eines Dopamin-Antagonisten in der Kombination mit einem Ergotalkaloid hat des weiteren der Vorteil, daß Übelkeit und Erbrechen als Folge einer möglichen Nebenwirkung von Ergotalkaloiden verhütet wird.

Darüberhinaus hat die Kombination noch den Vorteil, daß die unerwünschten Nebenwirkungen von Dopamin-Agonisten durch eine geringe Dosierung verringert werden können bzw. die Dosis des Dopamin-Agonisten kann rascher gesteigert werden, ohne daß die Nebenwirkungen prohibitiv wirken.

Auch ist eine Potenzierung der Wirkung möglich, d.h. ein per se schwach wirksamer Dopamin-Agonist mit entsprechend geringen Nebenwirkungen wird in der erwünschten Weise durch die Kombination mit einem Dopamin-Antagonisten wirksam.

Die Wirkstoffe der Kombination werden in Form von üblichen pharmazeutischen Zubereitungen verabreicht. Beispielsweise kann die pharmazeutische Zubereitung in Form von Tabletten, Pulvern, Granulaten, Kapseln, Sirupen und Elixieren für orale Verabreichung sowie in Form von Lösungen, Suspensionen, Dispersionen und Emulsionen für parenterale Verabreichung, beispielsweise einer sterilen injizierbaren wässrigen Lösung verwendet werden. Die für orale Verabreichung geeigneten Zubereitungen können die üblichen Träger- und Hilfsstoffe enthalten, wobei die Wirkstoffe auch, z.B. für Depotformulierungen, mikroverkapselt sein können.

Die agonistische und die antagonistische Komponente der erfindungsgemäßen Kombination kann einzeln oder gemeinsam verabreicht werden.

. 9 .

Die täglich zu verabreichende Menge an der erfindungsgemäße Kombination hängt naturgemäß von der Art des zu handelnden Falles ab.

- Bei der Anwendung in der Humanmedizin beträgt die zu verabreichende Menge bei oraler Anwendung 0,01 - 50 mg/d, vorzugsweise 0,5 - 10 mg/d. Bei parenteraler Anwendung, z.B. als Dauertherapie, beträgt die tägliche Dosis 0,15 - 1,5 mg/d, wobei der Anteil an Dopamin-Agonist zwischen 10 und 90 Gew.-% variiert werden kann.
- 10 Typische Mengen für den Anteil am Dopamin-Antagonisten sind z.B. beim Sulpirid 5-100 mg (p.o./i.v.), beim Domperidon 5-50 mg (p.o./i.v.), beim Haloperidol 1-10 mg (p.o.), beim Chlorpromazin 25-200 mg (p.o.), beim Chlorprothixen 25-100 mg (p.o.) und beim Metoclopramid
- 15 10-50 mg (p.o./i.v.).

Die einzelnen Dosisformen enthalten pro Dosiseinheit 0,01 bis 50 mg der Kombination.

- Vom Standpunkt der Herstellung und der günstigen Verabreichungsmöglichkeit werden Injektionspräparate in Form von Ampullen oder festen Zubereitungen, insbesondere Kapseln und Tabletten, bevorzugt.
- 20

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur weiteren Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1

Die für parenterale Verabreichung geeigneten Ampullen werden in an sich bekannter Weise hergestellt. Hierzu wird Lisuridhydrogenmaleat (0,55 mg) und Sulpirid (0,5 mg) in Wasser p.i. gelöst, auf 1 ml aufgefüllt und sterilisiert.

Beispiel 2

Die für orale Verabreichung geeigneten Tabletten, welche die nachfolgend beschriebenen Bestandteile enthalten, werden in an sich bekannter Weise hergestellt.

<u>Bestandteile</u>	<u>Gewicht</u>
1.1-Diethyl-3-(6-methyl-8 β -ergolinyl)-harnstoff-dihydrogenphosphat	1,00 mg
Domperidon	0,20 mg
Laktose	97,85 mg
Maisstärke	14,00 mg
Polyvinylpyrrolidon	5,00 mg
Magnesiumstearat	0,70 mg
Talk	1,25 mg
	<hr/>
	120,00 mg

Beispiel 3

Die für enterale Verabreichung geeigneten Kapseln, welche die nachfolgend beschriebenen Bestandteile enthalten, werden in an sich bekannter Weise hergestellt.

	<u>Bestandteile</u>	<u>Gewicht</u>
	Bromocriptin-methansulfonat	3,00 mg
	Metoclopramid	10,00 mg
	Milchzucker	95,00 mg
10	Maisstärke	20,00 mg
	Talk	4,50 mg
	Aerosil	1,00 mg
	Magnesiumstearat	1,50 mg
		<hr/> 135,00 mg

Beispiel 4

15 Analog Beispiel 2 werden Tabletten folgender Zusammensetzung hergestellt:

		<u>Gewicht</u>
	1.1-Diethyl-3-(6-methyl-9.10-didehydro-8 β -ergolinyl)-harnstoff-dihydrogenmaleat	5,00 mg
20	Sulpirid	5,00 mg
	Lactose	99,05 mg
	Maisstärke	19,00 mg
	Polyvinylpyrrolidon	5,00 mg
	Magnesiumstearat	0,70 mg
25	Talk	<hr/> 1,25 mg
		135,00 mg